DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20231023.004
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20231023.1749.008

伏诺拉生联合阿莫西林双联方案根除幽门螺杆菌疗效及安全性的Meta分析

刘 涛[1],郑 盛[2]✉,杨 涓[2],毛孝周[2],董赛书[2],汤胜宇[2]
(1.大理大学临床医学院,云南 大理 671000;2.云南省第三人民医院消化内科,云南 昆明 650011)

[摘要] **目的**:比较伏诺拉生(vonoprazan,VPZ)联合阿莫西林方案(VA)与基于质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)的含铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌的有效性和安全性。**方法**:检索截至2023年9月14日的PubMed、Embase、Cochrane、中国知网、万方数据库公开发表的比较伏诺拉生联合阿莫西林方案与标准铋剂四联疗法治疗幽门螺杆菌感染的临床研究,利用RevMan 5.4软件进行Meta分析。**结果**:根据纳入及排除标准,最终共纳入11篇文献,共3 033例患者;通过意向性治疗(intention-to-treat,ITT)分析和按方案治疗(per-protocol,PP)分析评估根除效果,伏诺拉生联合阿莫西林方案与标准铋剂四联疗法根除率相当($P>0.05$),但伏诺拉生联合阿莫西林方案不良反应发生率更低(合并发生率:11.5% *vs.* 25.3%,$RR=0.46$,95% CI:0.39~0.54,$P<0.001$),亚组分析显示伏诺拉生联合高剂量阿莫西林14 d疗程方案比铋剂四联方案根除率更高(ITT总体根除率:91.8% *vs.* 82.6%;$RR=1.09$,95% CI:1.03~1.17,$P<0.05$;PP总体根除率:95.6% *vs.* 86.7%;$RR=1.08$,95%CI:1.02~1.14,$P<0.05$)。**结论**:伏诺拉生联合阿莫西林双联方案可被推荐用于根除幽门螺杆菌治疗。

[关键词] 伏诺拉生;幽门螺杆菌;质子泵抑制剂;有效性;安全性;Meta分析
[中图分类号] R573.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-1237(2024)16-1259-07

Efficacy and safety of vonoprazan-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis

LIU Tao[1], ZHENG Sheng[2]✉, YANG Juan[2], MAO Xiaozhou[2], DONG Saishu[2], TANG Shengyu[2]
(1. *Clinical Medical College of DaLi University, Dali* 671000, *China*; 2. *Gastroenterology Department of the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming* 650011, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by Yunnan Province High Level Health and Family Planning Talent Training Project* [*Yunwei Kejiao Fa* (2017) *No.* 14], *Yunnan Provincial Department of Education Science Research Fund Project* (*No.* 2023Y1003), *and University Joint General Project* (2018*FH*001-080)

[*Author*]: *LIU Tao*, *E-mail*: 365354782@qq.com.
[*Correspondence to*]: *ZHENG Sheng*, *Deputy Chief Physician*, *Master's Supervisor*, *E-mail*: *zheng_sheng*523@163.com.

Received: 2023-09-22 *Revised*: 2023-10-11 *JHMU*, 2024;30(16):1259-1265

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective**: To compare the efcacy and safety of Vonoprazan-Amoxicillin(VA) dual therapy versus proton pump inhibitor (PPI)-based bismuth-containing quadruple therapy(BCQ) in the eradication of *Helicobacter(H.) pylori*. **Methods**: We performed a systematic search in PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, and Wanfang databases for relevant clinic trials up to September 2019.The related literatures were analyzed by RevMan 5.4 software.**Results**: Eleven studies with 3 033 patients were evaluated in this meta-analysis. The *H.pylori* radication rate of VA dual Therapy was compared with PPI-based quadruple therapy ($P>0.05$) by intention-to-treat (ITT) analysis and per-protocol(PP) analysis. The incidence of adverse events in VA dual thera-

[基金项目] 云南省高层次卫生计生人才培养工程[云卫科教发(2017)14号];云南省教育厅科学研究基金项目(2023Y1003);高校联合面上项目(2018FH001-080)
[作者简介] 刘涛,E-mail:365354782@qq.com。
[通讯作者] 郑盛,副主任医师,硕士生导师,E-mail:zheng_sheng523@163.com。
[收稿日期] 2023-09-22 [修回日期] 2023-10-11 网络出版时间:2023-10-24 10:28:32

py was lower than that in PPI-based quadruple therapy [pooled incidence, 11.5% *vs.* 25.3%, *RR*: 0.46, 95%*CI*: 0.39~0.54, *P*< 0.001]. Subgroup analysis showed that vonoprazan and high-dose amoxicillin (VHA) dual therapy had a higher eradication rate than BCQ (ITT pooledincidence, 91.8% *vs.* 82.6%, *RR* =1.09, 95% *CI*: 1.03~1.17, *P*<0.05; PP pooled incidence, 95.6% *vs.* 86.7%, *RR*=1.08, 95% *CI*: 1.02~1.14, *P*<0.05). **Conclusions**: VA dual therapy can be recommended for *H. pylori* eradication therapy.

[**Key words**] Vonoprazan; *Helicobacter pylori*; Proton pump inhibitor; Efficacy; Safety; Meta-Analysis

幽门螺杆菌（*helicobacter pylori*，Hp）是一种革兰阴性螺旋形细菌，研究表明Hp感染与慢性胃炎、消化性溃疡及胃癌等的发病密切相关[1]。目前全球约有一半人群感染Hp，研究显示中国大陆约有5.89亿人感染[2]，疾病负担较重。伏诺拉生（vonoprazan，VPZ）为日本研发的钾离子竞争性酸阻滞剂（potassium-competitive acid blocke，P-CAB）类代表药物，具有强大而持久的抑酸效果，已被列入根除Hp一线药物[3]。我国最新2022版指南推荐铋剂四联方案用于Hp的初次和再次根除治疗[4]，首次提到了含P-CAB方案的应用，但具体方案并不清晰。国内外已有一系列关于伏诺拉生联合阿莫西林（vonoprazan-Amoxicillin，VA）双重疗法根除Hp的研究，显示出VA双重治疗具有疗效好、不良反应少等优点，可作为根除Hp的新方法。因此，本Meta分析旨在通过对比VA双重方案和铋剂四联方案的疗效及安全性，并进行亚组分析，探索伏诺拉生联合阿莫西林双联方案的合适的剂量与疗程，为指导临床提供循证依据。

1 资料及方法

1.1 检索策略

检索截至2023年9月14日的PubMed、Embase、Cochrane、中国知网、万方数据库关于比较伏诺拉生联合阿莫西林方案与标准铋剂四联疗法在治疗幽门螺杆菌感染的研究；采用主题词和自由词检索，中文检索词：幽门螺杆菌、伏诺拉生、钾离子竞争性酸阻滞剂、质子泵抑制剂、随机；英文检索词：*Helicobacter pylori*、*H. pylori*、Hp、Vonoprazan、TAK-438、Potassium-competitive acid blocker、randomized、randomized controlled trial、RCT。

1.2 纳入和排除标准

本研究仅纳入中英文文献。纳入标准：（1）研究类型为随机对照研究；（2）研究对象为经尿素呼气试验（urea breath test，UBT）、粪便抗原检测、胃镜检查及病理证实为Hp感染患者；（3）试验组为VA双重方案；（4）对照组采用含PPI的铋剂四联方案；（5）通过UBT确认根除，结局指标包括ITT分析和PP分析评估的根除率和不良反应发生率。排除标准：（1）数据不完整或无法获取全文的研究；（2）其他类型研究：综述、信件、评论、病例报道等。

1.3 文献筛查与数据提取

根据纳入排除标准，由两名研究人员对检索的文献进行独立筛选，存在分歧时征求第三位研究者的意见或集体讨论；对于资料不全的文献联系作者寻求帮助，若仍无法获取完整数据则剔除该文献，对最终符合的文献，提取数据主要包括第一作者、出版年份、样本量和结局指标。

1.4 研究质量评估

使用Cochrane偏倚风险评估工具，主要包括以下7个方面的偏移风险：（1）随机序列生成；（2）分配隐藏；（3）双盲；（4）结果评估盲法；（5）结局数据完整性；（6）选择性报告；（7）其他潜在的偏倚。

1.5 统计学分析

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。对各研究间进行异质性检验，I^2≤50%，选择固定效应模型进行分析，I^2>50%，则采用随机效应模型。结局指标为计算风险比（RR）和相应的95%可信区间（95%*CI*），*P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索数据库获得文献764篇，去重后得到554篇，阅读题目和摘要后初步纳入15篇，阅读全文排除文献4篇，最终纳入11项临床研究，共计3 033例患者（图1）。将所纳入的文献进行质量评价（图2）。

2.2 纳入文献的基本特征

共纳入11项研究[5-15]，共计3 033例患者，均为2022~2023年发表，纳入研究的基本信息详见表1。

2.3 偏倚风险评估

纳入11项研究中，有8项研究明确的随机分配方法，3项研究的研究方法中提到“随机”，但并无具体随机分配方法，3项研究为开放标签的临床试验，2项研究分配方案得到隐藏，1项研究未对随访过程进行描述，所有文献评估无选择性报告及其他偏移来源，具体文献偏移风险评估见图2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 VA双联与基于PPI铋剂四联疗效ITT分析 通过异质性检验显示，异质性较大（df=10，*P*=0.001，I^2=65%），进行随机效应模型Meta分析，

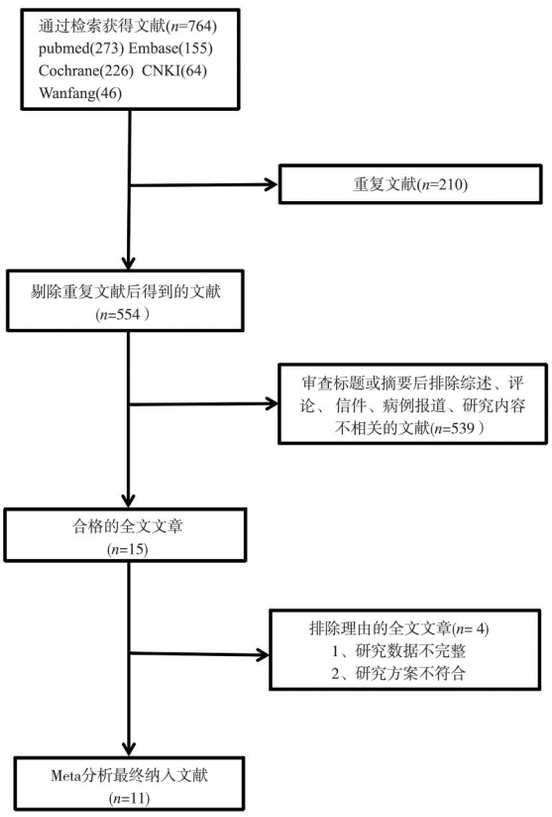

图1 文献筛选流程图

Fig 1 Literature screening process

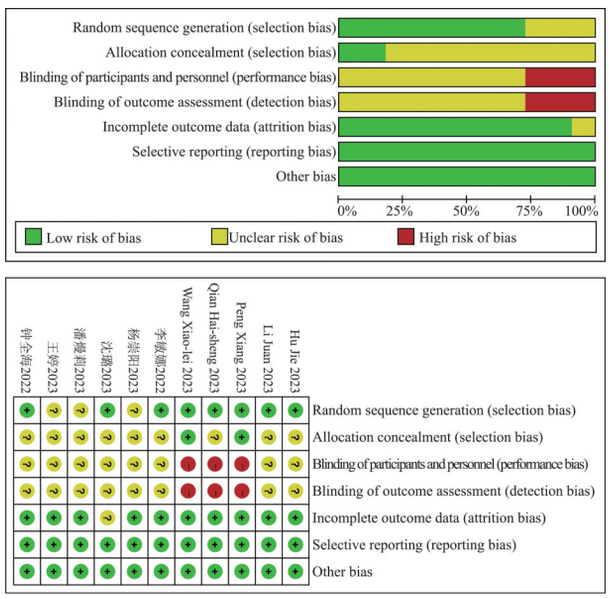

图2 文献质量评价图

Fig 2 Literature quality evaluation chart

结果显示,ITT分析中,VA双联与基于PPI铋剂四联根除率无明显差异(总体根除率:88.5% *vs*82.7%,*RR*=1.05,95%*CI*:1.00~1.11,*P*>0.05)。见图3。

表1 纳入文献基本信息

Tab 1 Basic information of included literature

作者	发表年份	国家	纳入例数	试验组/对照组	VPZ方案	PPI方案	根除率/%(VPZ/PPI)(ITT/PP)		不良反应/%(VPZ/PPI)
Hu J[5]	2023	中国	194	97/97	V 20 mg bid,14 d	E 20 mg bid,14 d	88.7/91.8(ITT)	95.6/96.7(PP)	16.7/38.0
Li J[6]	2023	中国	150	75/75	V 20 mg bid,14 d	E 20 mg bid,14 d	77.3/78.7(ITT)	90.6/96.7(PP)	9.4/23.0
Peng X[7]	2023	中国	316	158/158	V 20 mg bid,14 d	E 20 mg bid,14 d	89.9/81.0(ITT)	97.9/90.8(PP)	19.0/43.0
Qian HS[8]	2023	中国	375	250/125	V 20 mg bid,10 d	E 20 mg bid,10 d	86.8/88.0(ITT)	89.3/90.9(PP)	9.8/23.6
Wang XL[9]	2023	中国	151	74/77	V 20 mg bid,14 d	R 10 mg bid,14 d	94.6/87.0(ITT)	98.5/93.0(PP)	39.2/79.2
李敏娜[10]	2022	中国	60	30/30	V 20 mg bid,14 d	L 30 mg bid,14 d	80.0/76.7(ITT)	85.7/79.3(PP)	10.0/36.7
杨崇阳[11]	2023	中国	200	100/100	V 20 mg bid,7 d	E 20 mg bid,14 d	84.0/86.0(ITT)	88.4/92.5(PP)	3.2/12.9
沈璐[12]	2023	中国	108	54/54	V 20 mg bid,14 d	R 20 mg bid 14 d	96.3/77.8(ITT)	98.1/84.0(PP)	5.7/22.0
潘嫚莉[13]	2023	中国	1 085	537/548	V 20 mg bid,14 d	R 20 mg bid,14 d	92.7/81.6(ITT)	94.9/83.7(PP)	6.3/10.8
王婷[14]	2023	中国	120	60/60	V 20 mg bid,7 d	O 20 mg bid,14 d	74.0/72.0(ITT)	90.2/86.8(PP)	23.7/45.8
钟全海[15]	2022	中国	274	137/137	V 20 mg bid,14 d	E 20 mg bid,14 d	78.1/82.5(ITT)	85.6/89.7(PP)	11.7/24.8

注:V:伏诺拉生;O:奥美拉唑;E:埃索美拉唑;R:雷贝拉唑;L:兰索拉唑;bid:每天2次。

2.4.2 VA双联与基于PPI铋剂四联疗效PP分析 通过异质性检验显示,异质性较大(df=10,*P*<0.000 1,I^2=74%),进行随机效应模型Meta分析,结果显示,PP分析中也发现了类似的趋势(总体根除率:92.9% *vs*. 88.3%;*RR*=1.03,95%*CI*:0.98~1.08,*P*>0.05)。见图4。

2.4.3 不同VA双联方案亚组的ITT和PP分析 按照试验组治疗方案的差别,分为伏诺拉生联合高剂量阿莫西林(VHA dual therapy)14 d方案和其他VA方案(Other VA dual therapy)亚组,ITT分析结果显示伏诺拉生联合高剂量阿莫西林14 d疗程方案比铋剂四联方案根除率更高(总体根除率:91.8% *vs*. 82.6%;*RR*=1.09,95%*CI*:1.03~1.17,*P*<0.05)(图5);在PP分析中也发现了类似的趋势,

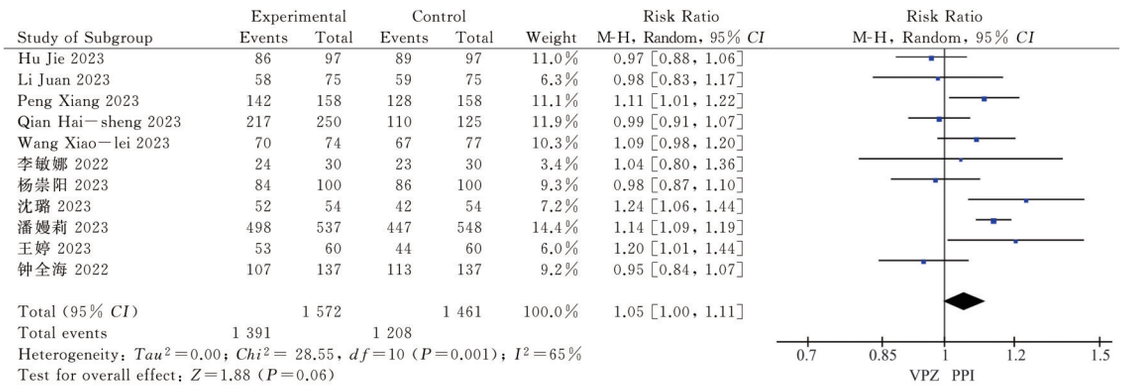

图3 VA双联与基于PPI铋剂四联疗效ITT分析森林图

Fig 3 Forest plot of ITT analysis on the efficacy of VA dual therapy and PPI based bismuth quadruple therapy

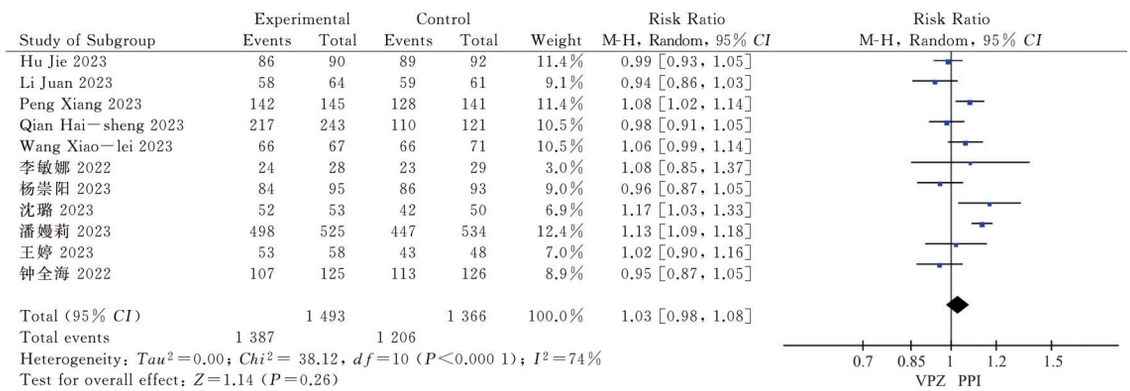

图4 VA双联与基于PPI铋剂四联疗效PP分析森林图

Fig 4 Forest plot of efficacy PP analysis for VA dual therapy and PPI based bismuth quadruple therapy

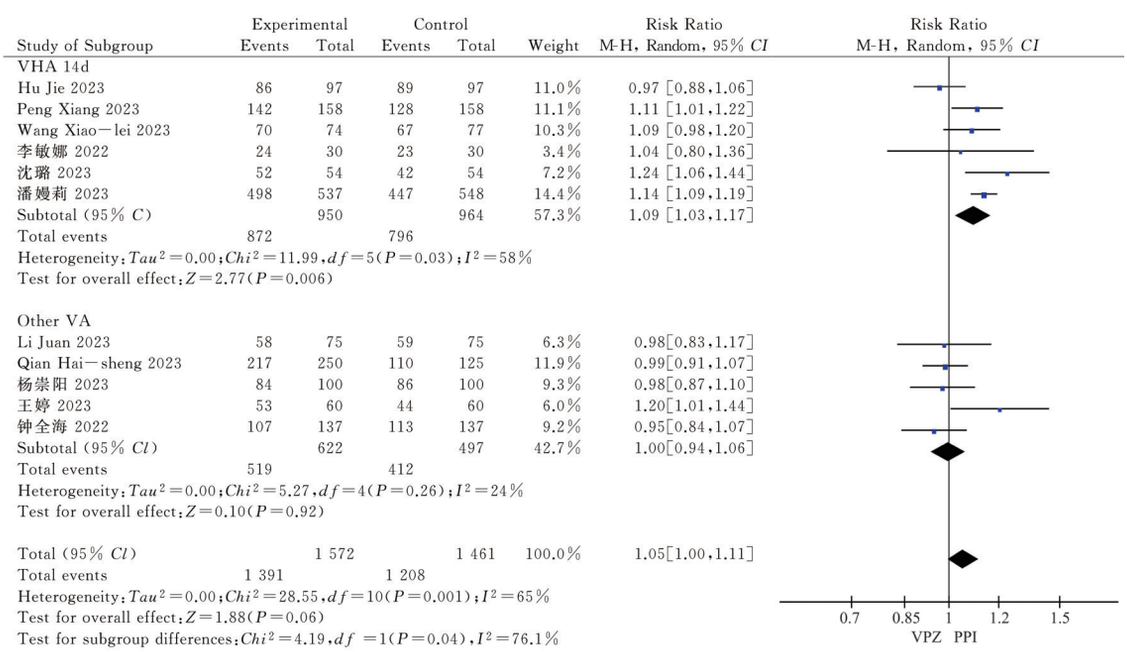

图5 不同治疗亚组Hp根除率ITT分析的森林图

Fig 5 Forest plot of ITT analysis of Hp eradication rates in different treatment subgroups

伏诺拉生联合高剂量阿莫西林14 d疗程方案比铋剂四联方案根除率更高，(总体根除率：95.6% *vs* 86.7%；*RR*=1.08，95%*CI*：1.02～1.14，*P*<0.05)；其他VA方案亚组对比铋剂四联方案进行ITT和PP

分析时根除率差异并无统计学意义($P>0.05$)。 见图6。

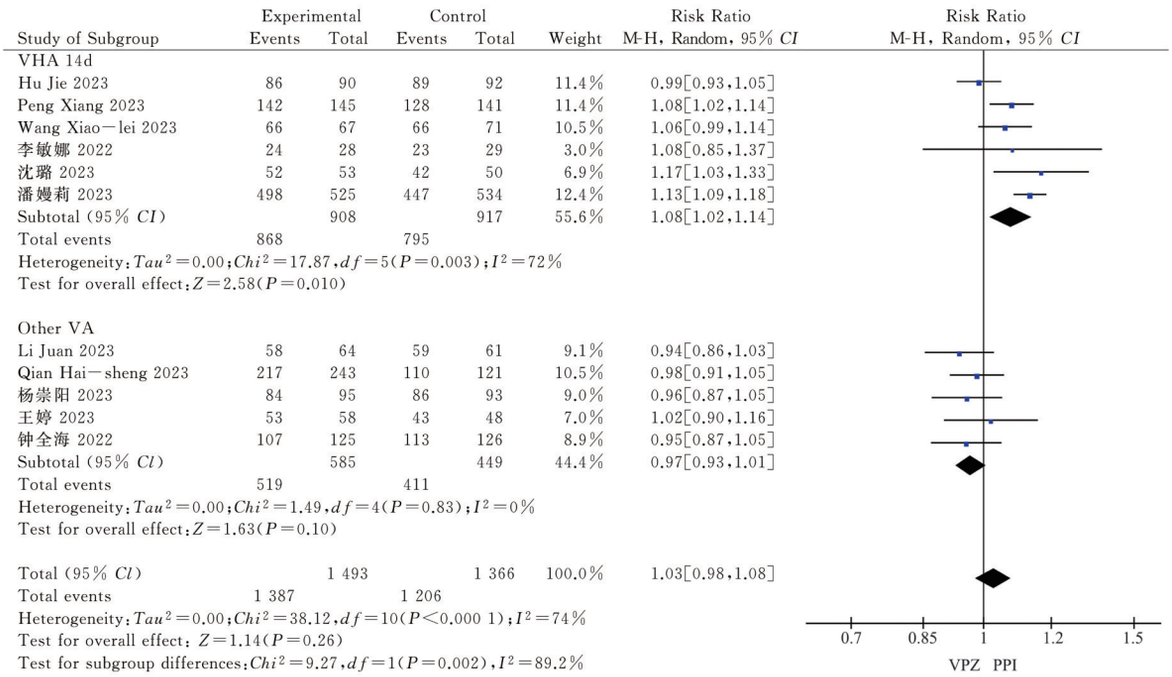

图6 不同治疗亚组Hp根除率PP分析的森林图

Fig 6 Forest plot of PP analysis of Hp eradication rates in different treatment subgroups

2.4.4 VA双联与基于PPI铋剂四联安全性分析 通过异质性检验显示,异质性小(df=10,$P=0.90$,$I^2=0\%$),选择固定效应模型进行Meta分析,结果显示,VA双联方案比基于PPI铋剂四联方案不良反应发生率低(总体不良反应发生率:11.5% *vs.* 25.3%,$RR=0.46$,95%CI:0.39~0.54,$P<0.001$)。见图7。

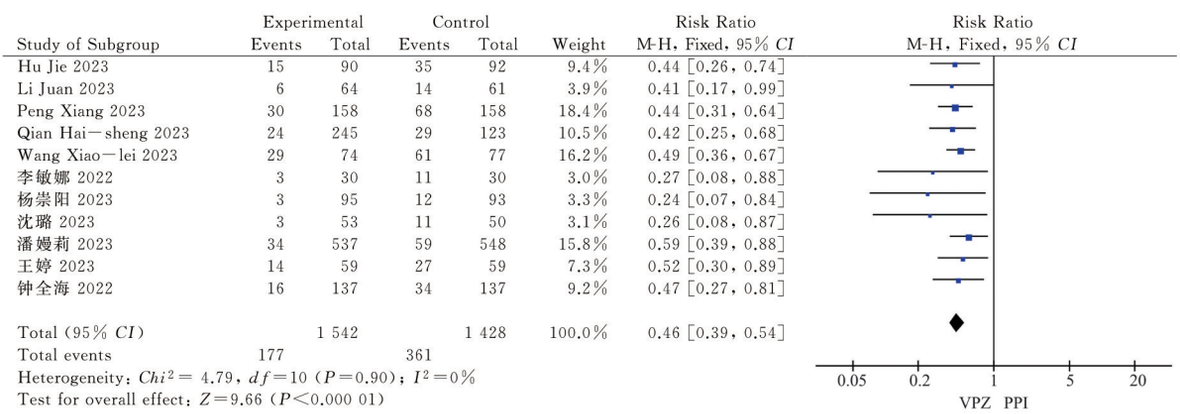

图7 VA双联与基于PPI铋剂四联安全性分析森林图

Fig 7 Forest diagram for safety analysis of VA duplex and PPI bismuth based quadruple agents

2.5 敏感性分析

Hp总体根除率的敏感性分析结果显示,在ITT分析中,剔除文献[13]后,I^2由65%降至50%,选择固定效应模型分析发现两组总体根除率并无统计学差异($P>0.05$),与剔除前一致。在PP分析中剔除文献[13]后,I^2由74%降至52%,Meta分析结果显示两组根除率差异无统计学意义($P>0.05$),与剔除前一致。在安全性分析中,逐一剔除文献后,各研究的异质性较前无明显变化,$I^2=0\%$,Meta分析结果与剔除前一致。

2.6 发表偏倚

根据 RevMan5.4 软件绘制 VA 双联方案与基于 PPI 的铋剂四联方案根除 Hp 研究的漏斗图(见图 8～10),可见安全性分析可能存在一定发表偏倚。

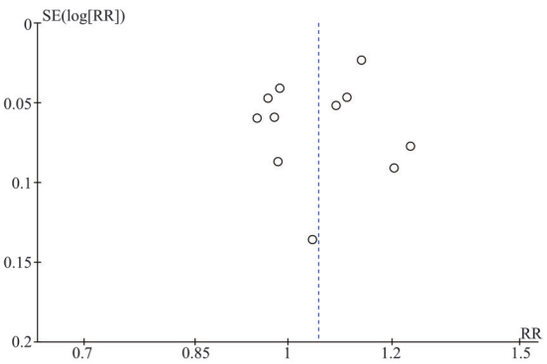

图 8 VA 双联与基于 PPI 铋剂四联根除 Hp 有效性漏斗图(ITT)

Fig 8 Funnel plot (ITT) of the effectiveness of VA dual and PPI based bismuth based quadruple eradication of Hp

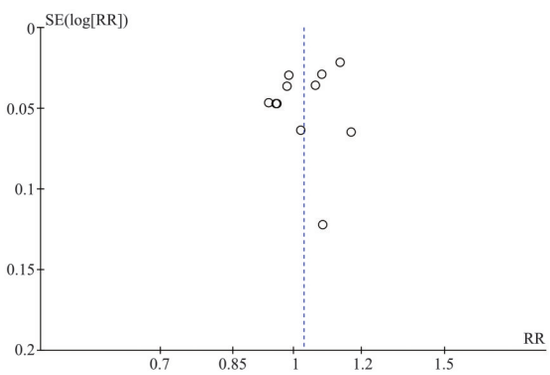

图 9 VA 双联与基于 PPI 铋剂四联根除 Hp 有效性漏斗图(PP)

Fig 9 Funnel plot of the effectiveness of VA dual and PPI bismuth based quadruple eradication of Hp (PP)

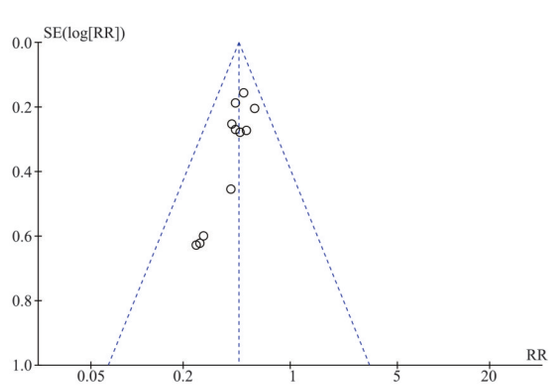

图 10 VA 双联与基于 PPI 铋剂四联根除 Hp 安全性漏斗图

Fig 10 Funnel diagram of the safety of VA dual and PPI bismuth based quadruple eradication of Hp

3 讨论

近年来由于抗生素的耐药率增加,Hp 的根除率有下降趋势。目前指南仍推荐基于 PPI 的铋剂四联用于治疗 Hp 感染,面临依从性低、不良反应多、根除率下降的弊端。抑酸药物的革新可能带来 Hp 根除治疗方案的改变,寻求更加简便、有效且安全的根除方案成为临床关注的焦点。已有荟萃分析显示基于 VPZ 三联方案根除率优于基于 PPI 的三联方案[16]。根据 Hp 抗生素耐药数据[17],甲硝唑、克拉霉素、左氧氟沙星耐药率高,阿莫西林耐药率较低,而阿莫西林根除 Hp 需要充分的抑酸环境,VPZ 作为新一代抑酸药物具有强大的抑酸效果,因此,VA 双重方案成为近年来的研究热点。巴基斯坦一项研究显示 VA 双重疗法根除率高于 90% 且安全性良好[18],美国和欧洲的一项研究显示 VA 双重疗法优于基于 PPI 的三联疗法但根除率却低于 80%[19],中国南昌的一项随机对照研究显示 7 d 或 10 d 的 VA 双重疗法用于根除 Hp 并不理想[20],中国北京的一项 VA 双重疗法应用于 Hp 感染补救治疗的真实世界回顾性研究显示取得良好的根除效果[21],总体来讲,VA 双重疗法的临床疗效具有争议。

本研究结果显示 VA 双重疗法的根除率不劣于基于 PPI 的铋剂四联方案且不良反应发生率更低,亚组分析显示,伏诺拉生联合大剂量阿莫西林 14 d 方案根除率优于基于 PPI 的铋剂四联方案,提示伏诺拉生 20 mg bid 联合阿莫西林(750 mg qid 或 1 000 mg tid)的 14 日疗法可作为根除幽门螺杆菌的选择性方案。

但本研究具有一定局限性:本研究仅纳入了中文和英文文献,纳入的研究均在中国进行,研究间异质性偏高,此外,本研究并未对抗生素耐药对根除效果的影响进行评估。

综上所述,本 Meta 分析结果显示 VA 双重疗法根除率不劣于基于 PPI 的铋剂四联方案且不良反应更少,支持 VA 双重方案应用于 Hp 的根除治疗,在 VA 双联方案的具体选择上,推荐伏诺拉生 20 mg bid 联合阿莫西林(750 mg qid 或 1 000 mg tid)的 14 日疗法。

作者贡献度说明:

刘涛:完成文献阅读、数据提取、统计、论文写作等工作。郑盛:通讯作者,质量控制及全文内容审校。杨涓:文献质量控制及指导论文修改。毛孝周:参与文献质量评价、统计图制作等工作。董赛书、汤胜宇:参与文献检索及筛选。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Kim J, Wang TC. *Helicobacter pylori* and gastric cancer [J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2021, 31 (3): 451-465.

2 Ren S, Cai P, Liu Y, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: A systematic review and meta-analysis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 37 (3): 464-470.

3 Kamada T, Satoh k, Itoh T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020[J]. J Gastroenterol,2021, 56 (4): 303-322.

4 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组.2022中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J].中华消化杂志,2022,42(11):745-756.

5 Hu J, Mei H, Su NY, et al. Eradication rates of *Helicobacter pylori* in treatment-naive patients following 14-day vonoprazan-amoxicillin dual therapy: A multicenter randomized controlled trial in China[J]. Helicobacter, 2023,28(4):e12970.

6 Li J, Lv L, Zhu Y, et al. A modified 14-day dual therapy with vonoprazan and amoxicillin amplified the advantages over conventional therapies for eradication of *Helicobacter pylori*: A non-inferiority clinical trial[J]. Infect Drug Resist, 2023,16:5637-5645.

7 Peng X, Chen HW, Wan Y, et al. Combination of vonoprazan and amoxicillin as the first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy: A multicenter, prospective, randomized, parallel-controlled study[J]. Clin Exp Med, 2023,23(7):4011-4019.

8 Qian HS, Li WJ, Dang YN, et al. Ten-day vonoprazan-amoxicillin dual therapy as a first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection compared with bismuth-containing quadruple therapy[J]. Am J Gastroenterol, 2023,118(4):627-634.

9 Wang X, Teng G, Dong X, et al. Efficacy and safety of vonoprazan-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* first-line treatment: A single-center, randomized, controlled trial[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2023,16: 17562848231190976.

10 李敏娜.伏诺拉生在老年人群中抗幽门螺杆菌的疗效及安全性研究[D].西安医学院,2022.

11 杨崇阳.伏诺拉生联合标准剂量阿莫西林根除幽门螺旋杆菌效果分析[D].承德医学院,2023.

12 沈璐,叶小峰,王晶,等.伏诺拉生联合大剂量阿莫西林二联方案根除首诊幽门螺杆菌的效果分析[J].中国现代医药杂志,2023,25(3):45-48.

13 潘嫚莉,戴晓荣,杨发明.伏诺拉生联合高剂量阿莫西林二联方案根除幽门螺杆菌效果观察[J].交通医学,2023,37(2):163-165.

14 王婷,柴春艳,李敏.伏诺拉生联合阿莫西林二联疗法根除老年患者幽门螺杆菌感染的疗效[J].胃肠病学和肝病学杂志,2023,32(8):872-874.

15 钟全海.富马酸伏诺拉生联合阿莫西林治疗幽门螺杆菌感染的有效性及安全性研究[D].宜春学院,2022.

16 高春,江晶晶,毛军峰,等.基于伏诺拉生与基于质子泵抑制剂的三联疗法根除幽门螺杆菌的有效性和安全性Meta分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,2023,32(4):421-427.

17 Liu DS, Wang YH, Zeng ZR, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Chinese patients: A multiregion prospective 7-year study[J]. Clin Microbiol Infect, 2018,24(7):780.e5-780.e8.

18 Zuberi BF, Ali FS, Rasheed T, et al. Comparison of vonoprazan and amoxicillin dual therapy with standard triple therapy with proton pump inhibitor for H*elicobacter pylori* eradication: A randomized control trial[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38 (4Part-II): 965-969.

19 Chey WD, Mégraud F, Laine L, et al. Vonoprazan triple and dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in the United States and Europe: Randomized clinical trial [J]. Gastroenterology,2022,163 (3): 608-619.

20 Hu Y, Xu X, Ouyang YB, et al. Optimization of vonoprazan-amoxicillin dual therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection in China: A prospective, randomized clinical pilot study[J]. Helicobacter, 2022, 27 (4): e12896.

21 Gao W, Teng G, Wang C, et al. Eradication rate and safety of a "simplified rescue therapy": 14-day vonoprazan and amoxicillin dual regimen as rescue therapy on treatment of *Helicobacter pylori* infection previously failed in eradication: A real-world, retrospective clinical study in China[J]. Helicobacter,2022,27(5):e12918.

[**本文编辑**] 邹 洲 宋睿璞 朱 昊